

<https://helda.helsinki.fi>

Sepsiksen ja septisen sokin alkuhoito

Valkonen, Miia

2018

Valkonen , M & Karlsson , S 2018 , ' Sepsiksen ja septisen sokin alkuhoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 2 , Sivut 167-172 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14125> >

<http://hdl.handle.net/10138/301854>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Miia Valkonen ja Sari Karlsson

Sepsiksen ja septisen sokin alkuhoito

Sepsis on infektion aiheuttama kriittinen sairaus. Sepsiksen varhainen tunnistaminen ja nopea mikrobilääkehoidon ja tukihoitojen aloitus vaikuttavat potilaan ennusteeseen. Potilaan viiveeseen hakeutua hoitoon emme voi vaikuttaa, mutta sairaalassa sepsis pitää tunnistaa ja hoito aloittaa heti. Tämä tarkoittaa mikrobilääkkeen aloitukseen kuluvan ajan minimoimista ja samalla tehokasta sepsikseen liittyvien elinhäiriöiden ehkäisyä ja hoitoa. Kirurginen infektiotokuksen kiireellinen saneeraus voi olla tarpeen. Sepsistä ja etenkin septistä sokkia sairastavat potilaat kuuluvat tehohoitoon, mikäli potilaan kokonaistilannearvion jälkeen katsotaan hyötyvän tehohoidosta.

Potilaalla on sepsis, jos hänellä todetaan epäilty tai varmistettu infektio ja yksi tai useampi akuutti elinhäiriö (KUVA 1). Septisessä sokissa potilaalla on lisäksi verenkiertovajaus, jonka hoito vaatii nestehoidon lisäksi vasopressorihoitoa riittävän keskiverenpaineen säilyttämiseksi ja veren laktaattipitoisuus on yli 2 mmol/l kudosten vähentyneen perfuusion merkinä (1).

Kriittisesti sairaan sokkipotilaan elintoimintahäiriöt arvioidaan ja hoidetaan tarvejärjestyksessä. Diagnostista arviota tehdään hoitotoimien lomassa. Sepsis- tai septinen sokki -diagnoosi on kliininen. Verikaasunalyysi on hyödyllinen sepsiksen tunnistamisessa, mutta hoidon aloitukseen ei tarvitse odottaa laboratorionäyttevastauksia (TAULUKKO).

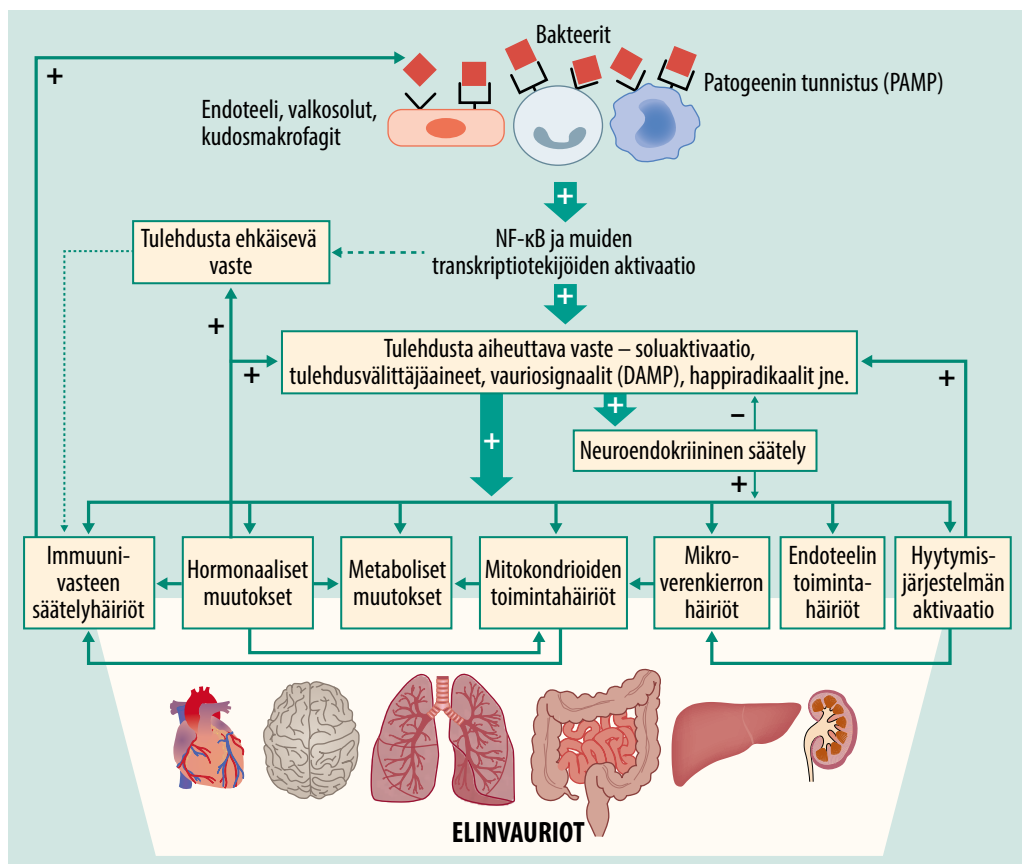
Aloita mikrobilääkehoito, vältä viiveet ja diagnostiikan sudenkuopat

Mikrobilääkehoito on tällä hetkellä sepsiksen ainoa spesifinen hoito, joka aloitetaan mahdollisimman pian sen jälkeen, kun sepsisepäily herää. Osuvan mikrobilääkkeen viivästyessä (yli tunnin) septisen sokkipotilaan kuolleisuus lisääntyy (2). Ennen hoidon aloitusta ei odoteta laboratoriokokeiden valmistumista, mutta veriviljelyt, kaksi yhtä aikaa, otetaan talteen. Muita erite- ja märkänäytteitä kerätään mah-

dollisimman kattavasti, mutta niiden otto ei saa viivästyttää hoidon aloitusta. Hoito myöhästyy, jos sepsistä ei muisteta epäillä tai arvioissa ei huomioida oirekokonaisuutta. Esimerkiksi sekavuus voi johtaa ajatukset myrkytykseen tai neurologiseen sairauteen, vaikka kyseessä olisi aivokalvotulehdus tai vanhuksen sepsis. Tihentynyt hengitys ja happeutumishäiriö voivat harhauttaa epäilemään keuhkoveritulppaa, vaikka taustalla olisi keuhkokuume tai sepsikseen liittyvä metabolinen asidoosi. Viiveitä syntyy myös, jos potilas siirtyy toisesta sairaalasta jatkohoitoon ilman mikrobilääkehoitoa. Mikäli toteutuneen hoidon riittävyys on epäselvä, annetaan uusi täysi annos. Ensimmäisen hoitovuorokauden aikana sepsistä tai septistä sokkia sairastava potilas ei käytännössä voi saada yliannosta mikrobilääkkeitä, mutta hän voi jäädä ilman asianmukaista tai riittävää hoitoa.

Mikrobilääkkeen valinta. ”Sepsis-antibioottia” ei ole. Mikrobilääke valitaan taustatietojen ja taudinkuvan mukaan. Mikrobilääkkeen on päästävä infektiopaikalle, sen on tehottava todennäköisimpiin aiheuttajiin eikä potilaalla saa olla varmistettua allergiaa lääkkeelle. Kah- ta mikrobilääkettä käytetään, jos se on tarpeen kirjon laajentamiseksi.

Tärkeitä taustatietoja ovat mikrobilääkerezistenssin riskitekijät, kuten matkailu, edeltävä mikrobilääkehoito tai resistentin mikrobin kantajuus. Lisäksi selvitetään potilaan muut sairau-



KUVA 1. Sepsiksen ja elinhäiriöiden patofysiologia (1).

PAMP = pathogen-associated molecular pattern molecules, DAMP = damage-associated molecular pattern molecules

det sekä onko kyseessä avo- vai sairaalahoitoon liittyvä infektio. Aiemmat viljelyt ja kolonisatiolöydökset on huomioitava erityisesti toistuvista infektiosta kärsivillä (virtsatieinfektiot, keuhkokroonikot), sairaalahoitoon liittyvässä sepsiksessä ja immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaan tai läheisen haastattelu voi antaa vinkin taudinaiheuttajasta. Korvatulehduksesta edeltävästi kärsineellä tai alkoholin suurkuluttajalla voi olla pneumokokkisepsis, kurkkukipu saattaa edeltää streptokokkisepsistä ja suonensisäisten huumeiden käyttö *Stafylococcus aureus* -sepsistä. Alokkaalla sepsiksen aiheuttaja voi olla meningokokki ja matkailijalla salmonella.

Mikrobilääkehoito-ohjeet on laadittu fokuksen mukaan ja yleisimpiin fokuksiin liittyvät patogeenit on huomioitu. Resistenssitilanne voi vaikuttaa suosituksiin, joten oman alueen ohjeita kannattaa suosia.

Mikrobilääkkeen annostelu. Annoksen on alkuhoidossa oltava riittävän suuri, vähintään normaali. Maksan tai munuaisten akuutisti tai kroonisestikaan heikentynyttä toimintaa ei huomioida ensimmäisissä annoksissa. Beetalaktaamiryhmän lääkkeitä käytettäessä riski liian pieniin lääkepitoisuuksiin johtuu sokin alkuvaiheessa jakaantumistilavuuden lisääntymisestä. Lisäksi lääkkeen puhdistuma voi olla normaalia suurempi joko glomerulussuodatuksen lisääntymisen tai jatkuvan munuaiskorvaushoidon seurauksena. Jatkoannostelussa joudutaan huomioimaan monia farmakokinetiikkaan, infektion aiheuttajapatogeeniin ja infektiokokkeeseen liittyviä tekijöitä (3).

Mikrobilääkkeen kirjoa tulee tarvittaessa kaventaa viljelyvastausten tultua, eikä mikrobilääkehoitoa tule jatkaa varmuuden vuoksi silloin, kun potilaan oireiden syy on muu kuin infektio.

TAULUKKO. Sepsiksen ja septisen sokin määritelmä.

Sepsis	Septinen sokki	Suuren riskin infektiopotilas päivystyksessä
Epäilty tai varmistettu infektio ja yksi tai useampi akuutti elinhäiriö Infektio + SOFA pisteet > 2	Sepsiskriteerit täyttyvät JA potilaalla on verenkiertovajaus, jonka hoito vaatii nestehoidon lisäksi vasopressorihoitoa riittävän keski-verenpaineen (> 65 mmHg) säilyttämiseksi JA veren laktaattipitoisuus on > 2 mmol/l	Infektio + qSOFA ≥ 2 pistettä qSOFA-kriteerit (kustakin 1 piste): Hypotensio (systolinen verenpaine < 100 mmHg) Hengitystaajuuks > 22 /min Alentunut tajunnantaso GCS < 15

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, elinhäiriöiden määrän ja vaikeusasteen pisteytystapa, joka perustuu laboratoriotutkimuksiin ja kliinisiin löydöksiin ja ennustaa kuolleisuutta tehohoidossa

qSOFA = Quick-SOFA = Riski sairaalakuolleisuuteen infektiopotilailla, käyttökelpoinen teho-osaston ulkopuolella, suuri riski ≥ 2 pistettä

GCS, Glasgow'n kooma-asteikko

Muista kirurgia. Kirurginen infektiosaneraus on erityisen kiireellinen mahasuolikana-vaperäisissä sepsiksissä ja nekrotisoivissa pehmytkudosinfektioissa.

Sepsiksen aiheuttamien elinhäiriöiden tukihoito

Sepsisotilaan tila voi nopeasti huonontua, joten valittuja hoitointerventioita ja niiden vastetta on toistuvasti arvioitava (4). Tämä sujuu parhaiten teho-osastolla. Siksi potilaat, joiden katsotaan hyötävän tehohoidosta, tulee siirtää teho-osastolle jo silloin, kun elinhäiriöt eivät vielä ole vaikeita.

Elinhäiriöiden tukihoidossa tärkeintä on, että myös nämä hoidot aloitetaan mahdollisimman ripeästi. Mikään yksittäinen hoito tai tavoite ei hyödytä potilasta kuten varhainen hoidon aloitus (5). Verenkiertovajauksen alkuhoidon perusta on nestehoito ja sen vasteen arvio. Septisessä sokissa olevalle potilaalle joudutaan usein aloittamaan verenpainetta nostava lääkehoito yhtä aikaa nesteytyksen kanssa. Verenkiertovajauksen lisäksi hengitysvajaus ja akuutti munuaisvaurio ovat septisellä potilaalla yleisiä (6). Lisähapen anto kuuluu alkuhoitoon, mutta suurin osa tehohoitoon päätyneistä potilaista tarvitsee myös hengityslaittehoitoa (Okkonen ja Uusaro, tässä numerossa). Alkuhoidossa pyritään välttämään munuaisvauriota aiheuttavia ja pahentavia tekijöitä.

Hoida – arvioi vaste – hoida. Sepsiksen tukihoidoilla pyritään turvaamaan hapentarjonta kudoksille, ylläpitämään elintoimintoja ja välttämään lisävaurioiden synty (4). Septisen sokin verenkiertovajaus johtuu verisuonten laajentumisesta ja hiussuonten läpäisevyyshäiriöstä, mikroverenkierron ongelmista sekä sepsiksen aiheuttamasta sydämen palautuvasta vajaatoiminnasta (**KUVA 1**) (Wilkman ja Kuitunen, tässä numerossa). Verenpaine saattaa olla normaali, mutta heikentynyt kudosten perfuusio paljastaa verenkiertovajauksen. Kudosten heikentyneen perfuusion tunnistaa tutkimalla periferian lämpöä, hiussuonitäyttyä, ihon marmoroitumista (**KUVA 2**), diureesia, tajuntaa ja verikaasuanalyysiä (veren laktaatti).

Ensimmäisten kolmen tunnin aikana sepsiksen verenkiertovajauksessa olevalle potilaalle annetaan noin 10–30 ml/kg balansoitua elektrolyyttiliuosta (4). Tämän jälkeen nesteytystä jatketaan boluksina (250–500 ml), jos sydämen iskutilavuus lisääntyy nesteytyksen jälkeen (potilas on nestevasteinen) ja todetaan edelleen heikentyneen kudospertuusion merkkejä (Wilkman ja Kuitunen, tässä numerossa). Ensisijainen vasopressori septisessä sokissa on noradrenaliini. Teho-osastolla voidaan harkita hydrokortisonin antamista vaikeassa, muuhun hoitoon huonosti reagoivassa sokissa (7).

Kudosten perfuusiohäiriön jatkuessa harkitaan sydämen supistumiskykyä lisäävän lääkityksen, dobutamiinin tai levosimendaanin

Ydinasiat

- » Epäile sepsistä.
- » Älä odota laboratoriotutkimusten valmistumista ennen hoidon aloitusta – diagnoosi on kliininen.
- » Anna vähintään normaaliannos mikrobilääkettä sepsiksen alkuhoidossa. Maksan tai munuaisten heikentynyttä toimintaa ei alkuannoksissa huomioida.
- » Aloita mikrobilääkehoito ja sepsiksen aiheuttamien elinhäiriöiden tukihoito mahdollisimman ripeästi.
- » Septistä sokkia sairastava kuuluu tehohoitoon.

aloittamista (8). Sydämen kaikukuvauksesta voi olla hyötyä diagnostiikassa ja sepsikseen liittyvän sydämen vajaatoiminnan sekä potilaan nestevasteisuuden arvioinnissa.

Verenkiertovajaus ja nesteen puute täytyy korjata, mutta liiallinen nesteiden anto on haitaksi (9,10). Nestehoidossa käytetään balansoituja elektrolyyttiliuoksia. Albumiinista ei ole hyötyä eikä haittaa (11). Synteettisiä kolloideja ei käytetä, koska ne lisäävät akuutin munuaisvaurion riskiä (12). Samasta syystä vältetään suonensisäisiä varjoaineita ja hoitoon vaikuttamattomat kuvantamiset jätetään myöhemmäksi. Tulehduskipulääkkeet eivät kuulu sepsispotilaan kuumeen hoitoon. Furosemiidi on turha ensimmäisten hoitovuorokausien aikana.

Potilastapaus

Viisikymmentäkahdeksanvuotias mies oli kuumeinen (kainalolämpö 39,5 °C) ja sekava. Päivystyksessä hän puhui kokonaisia lauseita. Hengitys oli tiheää 28/min, mutta ei työlästä. Venturimaskilla (happifraktio 40 %), happikylläisyys oli 94 %. Mansettimittauksella verenpaine oli 85/50 mmHg. Monitorissa näkyi sinusrytmi 115/min ja EKG oli normaali. Potilaalla oli kaksi laskimokanyyliä, joihin oli tippumassa Ringerin liuosta. Valtimokanyyliä laitettaessa potilasta ja hänen vaimoaan haastateltiin. Kuume oli alkanut äkillisesti ilman paikallisoireita, lievää ripulia lukuun ottamatta. Potilas ei ollut matkailullut tai saanut mikrobilääkekuureja puoleen vuo-

teen. Aiempia leikkauksia tai sairaalahoitoisia infektoita ei ollut anamneesissa. Pariskunta asui kerrostalossa, kotieläimiä tai mökkiä he eivät omistaneet. Valtimoverenpaine oli 80/45 mmHg, keskiverenpaine (MAP) 57 mmHg. Nesteytystä nopeutettiin. Verikaasuanalyysin lisäksi juuri asetetusta valtimokanyylistä otettiin veriviljelyt ja muita näytteitä. Niskajäykkyyttä ei ollut, tajunnantaso Glasgow'n kooma-asteikolla oli 14. Keuhkoauskultaatio oli puhdas, sydäimestä ei kuulunut sivuääniä. Periferian lämpöraja oli polvessa ja iho oli marmoritunut polvien ympäriltä (**KUVA 2**), petekkioita ei löytynyt. Vatsa oli aristamaton. Katetroitessa ei tullut virtsaa. Verikaasuanalyysissä oli metabolinen asidoosi (pH 7.13, BE -16, CO₂ 3,8) ja suurentunut veren laktatipitoisuus (4,2 mmol/l). Keuhkokuva oli normaali. Potilas oli ollut 45 minuuttia päivystyksessä. Työdiagnoosi oli septinen sokki. Mikrobilääkeresistenssin riskitekijöitä ei tullut esiin, joten potilas sai empiirisesti kefuroksiimia. Ringerin liuosta oli annettu vajaa litra, MAP oli nyt 55 mmHg. Noradrenaliini-infuusio 10 ml/h (0,08 µg/kg/min) aloitettiin ja nesteytystä jatkettiin 500 ml/h. Potilaan vointi ja löydökset kontrolloitiin. Tajunta ja hengitys olivat ennallaan, eikä välitöntä hengitystien turvaamisen tai hengityslaitteiden tarvetta todettu. Keskiverenpaine oli noradrenaliinituella tavoitteessa (MAP 67 mmHg) ja veren laktatti ennallaan. Periferian lämpöraja oli sääressä, marmorointi oli hieman keventynyt. Virtsantulo ei ollut käynnistynyt. Sydämen kaikukuvauksesta tehtäessä potilas valitti kipua ja kysyttäessä näytti virtsakatetrin suuntaan. Oikeasta takareidestä löytyi näppylä, josta punoitus levisi kohti nivusalueetta. Tällaista ei aiemmin huomattu. Punoittava alue ei ritisyt tai fluktuoinut, mutta kipu oli kova. Potilaalle tehtiin päivystysleikkaus diagnoosilla nekrotisoiva faskiitti.

Empiiriseksi mikrobilääkehoidoksi valittiin ensin kefuroksiimi, koska fokus oli epäselvä ja potilas aiemmin terve. Resistenssin riskitekijöitä ei todettu. Nekrotisoivan faskiitin epäilyn vuoksi potilas sai leikkaukseen lähtiessään uudet annokset laajempikirjoista mikrobilääkehoitoa (meropeneemi, klindamysiini), sillä faskiitti voi olla sekainfektio. Leikkauksessa otetusta kudospöyttestä värjäytyi grampositiivinen ketjukokki, ja veriviljelystä kasvoi *Streptococcus pyogenes*. Värjäyslöydöksen valmistuttua hoito suunnattiin streptokokkiin. Potilas sai G-penisilliiniä sekä klindamysiiniä, jota käytetään streptokokin toksiniin tuotannon jarruttamiseksi. Toksiini saattoi aiheuttaa edeltävät ripulioireet.

Leikkauksessa infektioitunut kudos poistettiin. Potilas siirtyi teho-osastolle jatkohoitoon intuboituna hengityslaitteessa. Happeutumishäiriön ja lisääntyvän noradrenaliinitarpeen vuoksi leikkauksalissa oli asetettu keuhkovaltimokatetri. Potilaalla oli edelleen metabolinen asidoosi, suurentunut laktatipitoisuus (8 mmol/l) ja anuria. Periferia oli viileä puolissäareen, ja iho oli marmoritunutta (**KUVA 2**) (13). Noradrenaliiniannos oli 0,8 µg/

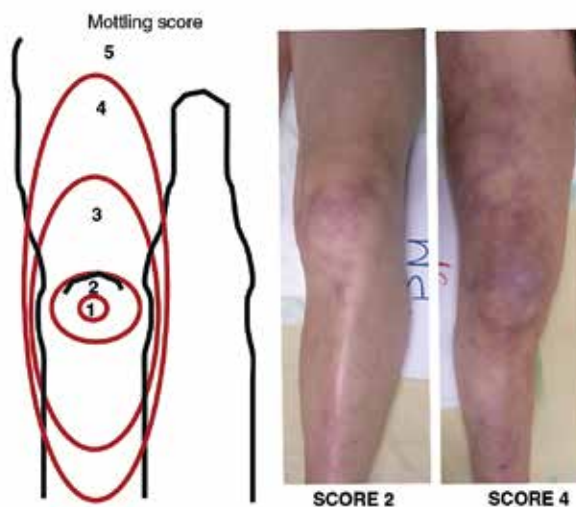
kg/min ja nestetasapaino positiivinen kahdeksan litraa.

Päivystyspoliklinikassa otetuissa laboratoriokokeissa hemoglobiini oli 165 g/l, kreatiniini 305 µmol/l ja CRP 380 mg/l. Tulokset verihuti- (68), d-dimeeri- (5) ja TT (47 %) -määrityksistä viittasivat sepsikseen liittyvään yleistyneeseen hyttymishäiriöön (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio). Pienimolekyylinen hepariinihoito käynnistettiin. Metabolisen asidoosin ja vaikean septisen sokin vuoksi aloitettiin jatkuva munuaiskorvaushoito, jonka hoitomuodoksi valittiin hemodiafiltraatio (CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration). Täyttönestettä bolustettiin (250 ml/30 min) seuraten kudosten perfuusion mittareita (laktaatti, periferian lämpö, marmoroituminen) sekä keuhkovaltimokatetrasta saatavaa tietoa (sydämen iskutilavuus, sekoittuneen laskimoveren happisaturaatio). Noradrenaliininnosta päästiin vähentämään merkittävästi kolmannen hoitovuorokauden aikana ja nestelastia tämän jälkeen purkamaan jatkuvan munuaiskorvaushoidon turvin. Vieroitus hengityslaitteesta aloitettiin neljäntenä hoitovuorokautena, ja potilas ekstuboitiin seitsemäntenä hoitopäivänä. Tehohoito kesti kaikkiaan yhdeksän vuorokautta. Dialyysihoitoa jatkettiin jaksoittain vuodeosastolta käsin, kunnes oma munuaistoiminta palautui. Plastikkakirurgisia toimenpiteitä tarvittiin jatkossa kolme. Kuntoutumiseen tehohoitoon liittyvästä lihasheikoudesta (critical illness polyneuropathy and myopathy, CIP/CIM) kului lähes vuosi.

Infektio-oireet ja elinhäiriöt (tihentynyt hengitystasaus, sekavuus, matala verenpaine) sekä verenpainetta nostavan lääkkeen tarve ja veren suurentunut laktaattipitoisuus johtivat nopeasti septisen sokin tunnistamiseen potilaallamme. Infektiofokusta ei heti löytynyt, mutta seuranta ja toistettu kliininen tutkimus johtivat diagnoosiin, jossa kirurginen infektiofokuksen saneeraus oli kiireellinen. Yksikään laboratoriotulos ei olisi vaikuttanut hoidon valintaan.

MIIA VALKONEN, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, tehohoitolääkäri, EDIC
Hyks Tehohoito, ATeK (leikkaussalit, teho- ja kivunhoito)

SARI KARLSSON, dosentti, ylilääkäri, vastualuejohtaja, EDIC
Tays, Tehohoidon vastualue



KUVA 2. Ihon marmoroituminen (mottling). Pisteisiin 2–3 liittyy 16-kertainen ja pisteisiin 4–5 74-kertainen kuolemanriski septisessä sokissa verrattuna pisteisiin 0–1 (13). Kuva julkaistaan Intensive Care Medicinen luvalla.

Lopuksi

Kriittisesti sairaan sepsispotilaan ennuste paranee, kun muistaa epäillä sepsistä epämääräistenkin oireiden takana. Ota verikaasuanalyysi ja veriviljelynäytteet, aloita empiirinen mikrobilääkehoito ja sepsiksen alkuvaiheen tukihoito sekä siirrä potilas asianmukaiseen jatkohoitopaikkaan. ■

* * *

Kiitämme kommentaista Elina Kolhoa

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

SUMMARY

Initial treatment of sepsis and septic shock

Sepsis is a critical illness resulting from an infection. Early detection of sepsis and rapid initiation of antimicrobial medication and supportive treatments affect the patient's prognosis. While we are not able to influence the patient's delay regarding health care seeking, sepsis should in the hospital be identified and treatment started immediately. This means minimizing the time taken to initiate antimicrobial medication and simultaneously preventing and treating organ failures associated with sepsis. Urgent surgical excision of the infection focus may be necessary. Patients with sepsis, especially septic shock, belong to intensive care provided that after an overall assessment the patient is considered to benefit from intensive care.

KIRJALLISUUTTA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
2. Christopher W. Seymour MD, Foster Gesten MD, ym. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235–44.
3. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, ym. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498–509.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, ym. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–52.
5. The ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, ym. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683–93.
6. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, ym. FINNAKI study group. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:863–72.
7. Sprung CL, Annane D, Keh D, ym. Hydrocortisonetherapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.
8. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, ym. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2015;30:908–13.
9. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, ym. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259–65.
10. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, ym. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16:R197.
11. Caironi P, Tognoni G, Masson S, ym. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412–21.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, ym. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–34.
13. Ait-Oufella H, Lemoine SS, Boelle PY, ym. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011;37:801–7.